13.

UEBER
ADENOM UND CARCINOM
DERSELBEN MAMMA.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FACULTÄT

DER

KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE

VORGELEGT VON

ALFRED GASSERT

ASSISTENZARZT

IN LANDAU (PFALZ).

WÜRZBURG.

BECKER'S UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI.

1898.

REFERENT:

HERR GEH.-RAT PROF. DR. **v. RINDFLEISCH.**

SEINEM

LIEBEN VATER

IN

DANKBARKEIT

GEWIDMET.

Es liegt in der Natur der Sache, dass bei der Entwicklung jedes Zweiges der Wissenschaft bedeutender Wert auf Systematisirung beziehungsweise Schematisierung des vorhandenen Materials gelegt wird. Im weiteren Verlauf der Forschungen zeigt sich meistenteils, dass diese scharfen Grenzen, doch nicht aufrecht zu erhalten sind, da verschiedene Formen eine solche Ähnlichkeit mit einander besitzen, zum Teil sogar so in einander übergehen, dass eine scharfe Differenzierung sehr schwierig, ja oft unmöglich ist. Zu diesem Schlusse kam auch *Rindfleisch*, in dem er an einer Stelle den Auspruch thut: „Die immer specieller werdenden Studien haben vielmehr dahin geführt, Grenzen zu verwischen als neue Grenzen zu ziehen“. Wenn diese Anschauungweise sich auf dem ganzen Gebiete der Medicin Bahn gebrochen hat, so ist es besonders die Pathologie, bei welcher diese Erscheinungen immer in den Vordergrund treten. Speciell in der Geschwulstlehre neigen sich die neueren Autoren immer mehr der Ansicht zu, dass die vorher gestellten Grenzen dem jetzigen Stande der Wissenschaft nicht mehr entsprechen. So musste man früher ja zugeben, dass verschiedene

Geschwulstformen in ein und demselben Organe nebeneinander vorkommen, jedoch war man sich über die Beziehungen der betreffenden Formen zueinander ziemlich unklar. Als man aber daran ging, mit Hülfe der verbesserten Mikroskope sich näher mit den Mischformen der Geschwülste zu beschäftigen, wurde der Gesichtskreis bedeutend erweitert und wir stehen jetzt auf einem Standpunkt, der sich mit dem der früheren Autoren keineswegs mehr deckt. Trotzdem man nämlich immer noch mit Bezug auf die Aetiologie der Geschwülste eine ganze Reihe von hochwichtigen Fragen unbeantwortet lassen muss, so steht doch so viel fest, dass wenigstens bei gewissen Formen von Mischgeschwülsten das gleichzeitige Vorkommen gutartiger und bösartiger Zellproliferation nicht etwa ein zufälliges ist, sondern dass ein gewisser causaler Zusammenhang zu bestehen scheint und zwar in dem Sinne, dass sich die bösartigere Form sekundär aus der gutartigen entwickelt. Als einen Beleg für die soeben vertretene Anschauungweise, glaube ich einen Fall von Mammatumor anführen zu dürfen, der mir durch die Güte von Herrn Privatdozenten Dr. *Borst* überlassen worden ist. Der betreffende Fall ist in sofern besonders interessant, als ich gleichzeitig in demselben neben cystischer Erweiterung der Drüsenschläuche sowohl einfache Hypertrophie, als auch adenomatöse sowie carcinomatöse Degeneration finde. Im nachstehenden sei es mir gestattet, auf diese einzelnen Geschwulstformen in ihrem Zusammenhange näher einzugehen.

Ehe wir auf diese pathologischen Zustände übergehen, halte ich es von Wichtigkeit, einen kurzen

Blick auf die physiologischen Vorgänge in der weiblichen Brustdrüse zu werfen. Dieser scheinbare Excurs dünkt mir wohl gerechtfertigt durch die grosse Bedeutung, welche die Veränderungen in der normalen Brustdrüse auf die Geschwulstbildungen haben. *Billroth* schreibt in seinem Werke über Krankheiten der weiblichen Brustdrüsen folgendes: „Es leuchtet auf den ersten Blick ein, dass ein Organ, welches so vielem Wechsel in seinem eigenen Ernährungszustande und in seinen funktionellen Leistungen unterworfen ist, leichter in diesen Funktionen und in den anatomischen Vorbereitungen zu denselben alterirt werde, als ein Organ, welches in continuirlicher Weise allmählich zu der ihm bestimmten Grösse kommt und dann in gleicher Weise das ganze Leben hindurch fortfunktionirt.

Man findet es a priori begreiflich, dass bei diesem Steigen und Fallen nicht nur des Ernährungsprocesses, sondern auch der formativen Thätigkeit der Gewebe des Organs quantitative und qualitative Störungen, Aberrationen der Formation und Funktion vorkommen".

Die Mamma weiblicher Personen zur Zeit der Pubertät zeigt uns auf dem Durchschnitt ganz zerstreut im Bindegewebe liegende spärliche graurötliche Knötchen, die Drüsenläppchen, welche zur Zeit der Gravidität und Lactation sich ausdehnen und bedeutend an Zahl und Grösse zunehmen, so dass sie nur durch schmale Bindegewebsstreifen von einander getrennt erscheinen. Mikroskopisch sieht man bei der jungfräulichen Mamma ein ziemlich derbes faseriges Bindegewebe, welches im Gegensatz zu dem

Bindegewebe um die Drüsenläppchen ziemlich reich an zelligen Elementen ist. Dasselbe schliesst die Drüsen in sich, die unvollkommen entwickelt, nur sehr kleine und spärliche Endbläschen zeigen. Die Drüsenbeeren sowie die Ausführungsgänge sind im Innern mit einem niedrigen etwas rundlichen Cylinderepithel ausgekleidet. Dieses Epithelium ist ein einfaches Stratum kernhaltiger Zellen, welche sich gegenseitig aufs Innigste berühren und leicht seitlich zusammendrücken. Die Acini wie die Ausführungsgänge enthalten kein Secret. Zur Zeit der Schwangerschaft wandelt sich das derbe Bindegewebe in ein weiches und lockeres, von zelligen Elementen sehr stark durchsetztes um, darunter Plasma- und Fettzellen. Dieses Bindegewebe umhüllt in zarten dünnen Zügen die Drüsenbeeren, die jetzt aufs reichlichste vermehrt und bedeutend vergrössert, gruppenförmig, traubenartig um die Ausführungsgänge zusammengelagert sind. Die innige Berührung der jetzt polyedrisch gewordenen Zellen in den Acini findet sich auch hier. Diese Epithelien sind gegenüber der ruhenden Drüse auf das Doppelte und Dreifache vermehrt, thürmen sich dabei aber nicht übereinander, sondern schalten sich neben einander ein und bewirken dadurch die grösstmöglichste Ausdehnung der Drüsenbeere. Neugebildete Epithelien drängen die älteren von der Wand in das Lumen der Acini, wo sie durch fettige Metamorphose zu dem werden, was wir Milch nennen. Ein gleiches Epithel wie in den Drüsenbeeren findet sich in den Milchgängen. Mit dem Sistiren der Lactation werden die Drüsenlappen und Drüsenbeeren bedeutend

kleiner, während das Bindegewebe sich ausdehnt, welches dabei aber schlaff faserig bleibt und sich zum Teil zu Fettgewebe umbildet. Mit zunehmenden Alter, von ungefähr 50 Jahren, verschwinden die Acini allmählich spurlos, während die Milchgänge erhalten bleiben, deren Epithel aber verkümmert. Die Brustdrüse alter Frauen besteht daher nur aus Fett, Drüsenkanälen und Bindegewebe, welches bisweilen, besonders bei mageren Individuen, von vielen elastischen Fasern durchsetzt ist.

Über die pathologische Hypertrophie der Brustdrüse haben sich Autoren wie *Billroth, Ziegler* und *Tillmanns* in der Weise geäussert, dass solche Fälle von reiner glandulärer Hypertrophie äusserst selten und grösstenteils bei Mädchen von 14—16 Jahren oder bei jungen Frauen vorkommen. Die Entwicklung der Hypertrophie *(Billroth)* geht immer rasch vor sich, in zwei bis vier Monaten, um dann in der Regel auf dem einmal erreichten Zustande stehen zu bleiben oder einen noch etwas höheren Grad bei der ersten Schwangerschaft zu erreichen und dann unverändert zu bleiben; ein continuirliches Wachstum derselben in infinitum findet nicht statt. Die Haut nimmt im Verhältnis der Drüsenentwicklung zu, wird dabei öfter etwas verdickt und ödematös. Die Warze entwickelt sich nicht im Verhältnis zur Vergrösserung der Drüse, sondern behält die gewöhnliche Grösse und wird flach. Die subcutanen Venen schimmern zuweilen als erweiterte Netze durch, doch ohne varikös zu werden. Schmerzen sind mit diesem Zustande nicht verbunden.

Histologisch handelt es sich bei dieser Erkrankung nach *Ziegler* um eine reine Hyperplasie des Bindegewebes und der Drüsensubstanz und zwar ist das mikroskopische Bild genau dasselbe wie bei reichlich entwickeltem Drüsengewebe einer sich zur Lactation vorbereitenden Mamma. Wie sehr diese Form noch an der Grenze des normalen steht, ergiebt sich daraus, dass zwar zur Zeit der Pubertätsentwicklung Galactorrhoë nicht vorhanden ist, dass sich jedoch auch in der hypertrophischen Drüse Milch bildet, wenn die betreffende Frau schwanger wird.

Dieser Form der Hypertrophie der Brüste am nächsten steht nach *Tillmanns* das Adenom beziehungsweise Adenomfibrom nur mit dem Unterschiede, dass dort eine diffuse allseitige und beiderseitige Gewebshyperplasie der Mamma stattfindet, hier aber handelt es sich um eine umschriebene und einseitige Gewebsneubildung in Knotenform. Bei Adenom beobachtet man ein vermehrtes Wachstum, eine gesteigerte Bildung der Drüsenzellen innerhalb der Membran der Drüsengänge und Drüsenläppchen. Die Adenome wachsen meist langsam, sind gewöhnlich nicht über apfelgross und bilden in der Regel rundliche, harte, höckerige, freibewegliche, nicht mit der Haut verwachsene Knoten.

Rindfleisch bezeichnet als Adenoma mammae einen isolirten Knoten, in welchem eine reichliche Bindegewebsbildung mit mässiger Vergrösserung der epithelialen Auskleidungen zusammengeht. *Schimmelbusch* führt die charakteristischen Merkmale des Adenoms auf und nennt als solche:

1. Die Zusammensetzung aus epithelialen Elementen, welche den Typus der Drüsensubstanz der Mamma zeigen,

2. die Zusammensetzung aus einem derben oder lockeren Bindegewebe, welches sich in mehr oder weniger breiten Massen zwischen die epithelialen Bestandteile lagert. *Ziegler* teilt die Adenome der Mamma in ein acinöses und tubuläres und unterscheidet folgendermassen: Die Drüsenbeeren des ersteren können sich in sehr grosser Zahl entwickeln, bilden aber keine typischen, einer secernirenden Mamma entsprechende Läppchen, es ist dagegen die Epithelproduktion im Innern der Beeren und Gänge über die Norm gesteigert. Bei dem Adenoma tubulare sind die Drüsenschläuche teils im Grundgewebe gleichmässig verteilt, teils in Gruppen zusammengelagert und es rührt letzteres offenbar davon her, dass die Neubildung von Drüsenschläuchen von einzelnen Drüsengängen ausgeht. Das Grundgewebe pflegt bei beiden Formen des Adenoms lockerer gebaut und zellreicher zu sein als in der normalen Mamma.

Die bis jetzt geschilderten Geschwulstformen werden durchweg als gutartige betrachtet, insbesondere da sie keine Metastasen bilden. Nur klagen die Patientinnen gewöhnlich über spontane von der Geschwulst ausstrahlende Schmerzen in der Mamma und in dem Arme derselben Seite, sowie über ein eigentümliches schmerzhaftes Gefühl der Ermüdung bei der geringsten Anstrengung der Armmuskeln durch weibliche Handarbeiten, Schreiben, Klavierspielen u. s. w. Zuweilen ist die Muskelschwäche

beziehungsweise der Schmerz so gross, dass die Patientinnen selbst leichte Gegenstände, ein Trinkglas einen Teller u. s. w. mit dem Arme der kranken Seite nicht aufzuheben vermögen. (von Winiwarter). Leider bleiben nicht alle Adenome relativ so gutartig. Vielmehr entwickelt sich in manchen Fällen aus einem lange Zeit stationär gewesenen Adenom eine rasch wachsende metastasirende typisch maligne Geschwulst, welche mehr oder wenig deutlich einen carcinomatösen Charakter zeigt. So schildert *Steudner* in *Virchow*'s Archiv einen exquisiten Fall von Adenom mit Metastasenbildung, dessen mikroskopischen Befund ich hier beifüge. Bei schwacher Vergösserung zeigten sich in der nur schwach gefärbten Grundsubstanz zahlreiche stark rot gefärbte, sich verzweigende Stränge und Flecken von 0,05 mm mittleren Durchmesser, welche in einzelnen Gruppen bis zur Grösse eines Hirsekorns und von rundlicher, quadratischer, länglich ovaler oder dreieckiger Form angeordnet waren. In anderen Stellen fanden sich ausser diesen feineren dunkelgefärbten Stellen und Flecken noch bedeutend stärker untereinander anastomosirende, zwischen den eben geschilderten Gruppen verlaufende Stränge von fast gleichem Aussehen.

Stärkere Vergrösserung zeigte, dass die geschilderten dunkleren Flecke und Stränge aus drüsenartigen Kanälchen bestanden. Sowohl auf dem Querschnitt als auf dem Längsschnitt zeigten sich dieselben von einer feinen homogenen Membran von 0,0016 bis 0,003 mm Durchmesser nach Art einer Membrana propria umgeben, welcher an der Innen-

seite kleine Zellen nach Art eines Drüsenepithels aufsassen. Diese hatten im Mittel einen Durchmesser von 0,015 mm und zeigten ein dunkel granulirtes Aussehen mit einem ziemlich grossen, helleren, bläschenförmigen Kern. Die einzelnen Zellen in den Kanälchen liessen sich schwer voneinander unterscheiden, meist sah man nur eine dunkel granulirte Masse, welche der Innenfläche der Membrana propria ringförmig anlag und nur durch die neben einander liegenden bläschenförmigen Kerne ihre Zusammensetzung aus einzelnen Zellen andeutete. Die meisten Kanälchen zeigten also im Querschnitt ein deutlich sichtbares Lumen, welches einem in der Längsansicht sichtbaren centralen Kanale entsprach, andere jedoch im Durchmesser, jene meist übertreffend, waren vollständig mit Zellen angefüllt, so dass von einem Kanale keine Spur sichtbar war. Diese mit Zellen dicht ausgefüllten Kanäle bildeten den Übergang zu den oben schon erwähnten grösseren anastomosirenden Zellsträngen. Dieselben sind durch fortgesetzte Zellvermehrung im Innern der drüsenartigen Kanäle entstanden; durch seitliches Auswachsen und endliche Verschmelzung zweier Stränge ist es endlich zur Bildung der erwähnten Anastomosen gekommen. Die grösseren Zellstränge besassen die Membrana propria der drüsenartigen Kanäle nicht mehr. Die dieselben zusammensetzenden Zellen zeigten jedoch nur unwesentliche Verschiedenheiten von denen der drüsenartigen Kanälchen; sie waren etwas kleiner, im Mittel 0,0094 mm im Durchmesser messend und zeigten wie jene einen dunkel granulirten Inhalt mit einem helleren bläschenförmigen Kern. Fettiger

Zerfall der Zellen innerhalb der grösseren Stränge wurde nirgends beobachtet.

Was nun die Beschaffenheit der bindegewebigen Grundsubstanz betrifft, so bestand sie im Ganzen aus einer ziemlich derben, fast homogenen, nur schwache Faserung zeigenden Masse, in der an einzelnen Stellen zahlreiche, an anderen dagegen nur sparsam zellige Elemente eingebettet lagen. Nur in der Umgebung der einzelnen, von drüsenartigen Kanälchen gebildeten Gruppen fand sich ein eine stärkere Faserung zeigendes Bindegewebe vor. An einzelnen Stellen war eine starke, kleinzellige Wucherung der zelligen Elemente zu bemerken.

Ziegler nennt Geschwülste, in denen sich neben typischer Wucherung des Drüsenepithels auch gleichzeitig solide Haufen von Epithelzellen finden geradezu Adenocarcinome. Derlei Fälle sind es, die, wenn auch selten vorkommend, zu der Annahme berechtigen, dass „die Adenome gleichsam die Vorstufe der Carcinome sind, und dass das Bedenkliche der Adenome darin besteht, dass sie schliesslich in Carcinome übergehen können“ *(Tillmanns)*. *von Winiwarter* schreibt darüber in *Billroth*'s „Allgemeiner chirurgischer Pathologie und Therapie“: Man hält die Adenome allgemein für gutartig. Ich möchte dies nicht behaupten. Es erscheint mir aus anatomischen Gründen wahrscheinlich, dass sie den Carcinomen auch in prognostischer Hinsicht nicht so ferne stehen dürften. Und *Ziegler* kommt zu dem Schlusse, dass die Adenome gegen die Carcinome nicht genau abzugrenzen sind, und dass es dem Ermessen des Einzelnen anheim gestellt bleibt,

ob er gewisse Geschwülste den Adenomen oder den Carcinomen zuzählen will.

Ganz analoge Verhältnisse finden sich und zwar ungleich häufiger an anderen Drüsen, insbesondere am Darm und am Cervix uteri. So nehmen beispielsweise *Ruge* und *Veit* eine eigene adenomatöse Form des Krebses an, die mehr die einfache Drüsenform beibehält; tief ins Gewebe gehen die eng an einander gebetteten, oder auch mehr getrennt liegenden, mit einschichtigem, zierlichem Cylinderepithel besetzten Drüsen. Oft ist scheinbar kein Stroma erhalten, alles destruirt, untergegangen. Selbst weitgehende Operationen erreichen dabei nicht das Ende der Degeneration. Es treten Recidive auf, welche denselben einfach drüsigen Bau zeigen.

Über den Aufbau eines malignen Cervixadenoms berichtet *Ruge* folgendes: Die Structur kommt dadurch zustande, dass durch die überaus grosse Wucherung der Epithelien ein Nebeneinander auf einer ebenen oder nur leicht gewölbten Fläche nicht möglich ist: Eine einfache Erweiterung der Drüse, selbst mit Schlängelung oder leichter Sprossenbildung genügt nicht; unter Zerstörung der Tunica propria der Drüse und des umspinnenden Bindegewebszellenlagers dringt die einschichtig cylindrische, wuchernde Schicht ins Gewebe, um unter Umbiegung wieder in das Lumen der erweiterten Drüse emporzuschiessen und um dann umkehrend von neuem nur durch einen ganz dünnen, engen, an der Spitze oft gar nicht erkennbaren Stromasaum von der ersten Zellschicht getrennt ins Gewebe wieder einzudringen. An jeder Stelle dieser epithelial-cylindrischen Schicht, oben

an der Spitze der in's Lumen der Drüse hineinwachsenden Zellenlage, unten an der Grenze zwischen Zellenlage und Gewebe oder seitlich können durch neue Wucherungen einschichtige Epithelialstränge entstehen. Aufwärts, abwärts, seitlich sprossend, das Gewebe bis auf minimale Reste zerstörend, wird die anfänglich erweiterte, zuerst noch als Individuum erkennbare Drüse vernichtet, es sind nur Epithelialager, Epithelialzüge knäuelartig sich durchziehend, wie ein Haufen Regenwürmer sich durcheinander schlingend, vorhanden.

Bei einer anderen Form von Adenoma malignum werden im Anfang ebenfalls Drüsenschläuche, wenn auch atypisch gestaltete, producirt, dann aber diese Schläuche durch stärkere Epithelwucherung mit mehrschichtigem Epithel versehen und in solide Zellhaufen und Zellstränge umgewandelt.

Damit sind wir zu den Formen gekommen, die wir zu den einfachen Carcinomen rechnen dürfen, wobei es sich für uns nach den vorausgegangenen Ausführungen hauptsächlich um das sogenannte weiche Carcinom handelt. Nach *Billroth*, dessen Einteilung auch von neueren Autoren, so z. B. *Tillmanns* beibehalten wurde, kann man einen acinösen und tubulären Typus des Mammacarcinoms unterscheiden. (Den Gallertkrebs fasst *Tillmanns* als Carcinoma simplex auf, dessen Krebsalveolen sich mit Gallerte gefüllt haben). Den Bau der vorgenannten Formen differencirt *Tillmanns* wie folgt: 1. Das acinöse Carcinom, welches makroskopisch gewöhnlich aus teils weicheren, teils härteren grauweissen oder grau-röthlichen Knoten besteht, ist

wohl die weichste Form des Brustdrüsenkrebses. Zum Teil beobachtet man ganz weiche medulare Knoten, das Stroma ist gewöhnlich stark von Rundzellen durchsetzt und es findet sich hier die Krebswucherung in Form von epithelialen Zellhaufen, welche im Allgemeinen acinösen Drüsen ähnlich sind. Das acinöse Carcinom neigt sehr zur Erweichung, zu Durchbruch und Geschwürsbildung. In den Achseldrüsen treten gewöhnlich bald Metastasen auf, welche dieselbe Structur wie die Muttergeschwulst besitzen.

2. Die häufigste Form des Brustdrüsenkrebses ist das Carcinoma simplex, ein tubuläres Carcinom, welches schliesslich mehr als carcinomatöse Infiltration auftritt und meist rasch in Form von multiplen Knötchen oder als diffuses Infiltrat auf die Haut übergeht. Die Krebszellennester sind beim Carcinoma simplex in der Regel kleiner, oft bilden sie langgestreckte, röhrenförmige (tubuläre) und schliesslich mehr unregelmässige epitheliale Zellhaufen. Das Carcinoma simplex breitet sich mit Vorliebe der Fläche nach aus und kann die ganze Drüse durchwachsen. Oft beobachtet man ziemlich rasch discontinuirliche Ausbreitung der Krebsinfiltrate und Krebsknötchen in der Haut, im Zellgewebe, im Musculus pectoralis, in den Rippen, im Sternum und in der Pleura. In der Haut finden sich zuweilen sehr zahlreiche Knötchen und diffuse harte Infiltrationen, so dass sich die Haut fest wie Leder anfühlt. Der Cancer en cuirasse der Franzosen, der sogenannte Panzerkrebs, d. h. Carcinom der Mamma mit multiplen cutanen Krebsknoten und brettartiger

Verhärtung der Thoraxhaut stellt zum Teil diese Form von Carcinoma simplex dar. Gar nicht selten entstehen ulceröse Zerstörungen. Wie beim acinösen Carcinom, so beobachtet man auch hier ziemlich oft regressive Metamorphosen der Krebszellen, besonders fettige Degeneration derselben.

Es bleibt nun noch übrig, auf den letzten Punkt einzugehen, nämlich auf die Bildung von Cysten der Mamma. *v. Rindfleisch* bezeichnet als Cyste jede scharf abgegränzte, mit Flüssigkeit angefüllte Höhle von runder oder rundlicher Gestalt. *Ziegler* sagt darüber: „Findet sich in irgend einem Gewebe ein Hohlraum, der gegen die Umgebung durch eine Bindegewebsmembran oder auch durch ein complicirter gebautes Gewebe abgegrenzt ist und einen von der Hülle differenten Inhalt besitzt, so nennt man dies eine Cyste“. Es ist hervorzuheben, dass die Cystenbildung sich sehr häufig auch an pathologische Bildung neuer Drüsen anschliesst, somit eine secundäre Umwandlung einer hypertrophischen oder geschwulstartigen Wucherung bildet, und es lassen sich somit auch die einfachen cystischen Entartungen praeexistierender Drüsenkanäle und Drüsenbläschen von den mit Cystenbildung verbundenen Geschwülsten nicht scharf trennen. Was die Entwicklung der Cysten betrifft, so bilden sich, wenn der Prozess mit Wucherungsvorgängen beginnt zunächst oft Gewebe, welche die Neubildung als ein Adenom charakterisiren. In der Mamma, deren Drüsengewebe schon physiologisch erheblichen Veränderungen während des Lebens unterworfen ist und bei Eintritt von Schwangerschaft so erheblich wuchert, sind Drüsen-

wucherungen wohl zweifellos von fertigem Drüsengewebe herzuleiten und es kommen gelegentlich Mamma-Kystome in frühen Stadien zur Beobachtung, in denen sich mit Sicherheit verfolgen lässt, dass Drüsen der Mamma schlauchförmige Drüsen produciren, die sich erweitern, und alsbald da und dort papilläre nach dem Lumen sich vordrängende mit Epithel bedeckte Papillen erhalten. Die Umwandlung der Drüsenschläuche in Cysten erfolgt durch Bildung von Sekret, welches bald eine schleimige, bald eine seröse Beschaffenheit zeigt. Diese Kystome haben die Neigung, complicirtere Bildungen zu produciren die man entweder als Drüsenschläuche mit buchtigen Ausstülpungen des Epithels oder als Drüsenschläuche mit papillären Einwucherungen das Stroma auffassen kann. Dem Ausgangspunkt der Wucherung entsprechend unterscheiden wir intracanaliculäre und peri-canaliculäre Kystome. Die intracanaliculären, papillären Wucherungen können sich auf das Gebiet eines einzigen Mammacanals beschränken und durch fortgesetztes Wachstum denselben zu einer mächtigen mit verzweigten Excreszensen gefüllten Cyste ausdehnen. Meist jedoch entstehen in einem grösseren Drüsengebiete knotige Tumoren, welche das Bild einer Anzahl durch Bindegewebe verbundener Cysten darbieten, deren Wandungen mit zahlreichen papillären Wucherungen bedeckt sind. Die Papillenbildung ist ein Vorgang, an dem sich der Blutgefässbindegewebsapparat in hervorragender Weise beteiligt und man kann daraus die Berechtigung herleiten die Geschwülste den Bindesubstanz-Geschwülsten zuzuzählen; doch giebt es in der Mamma auch Neubildungen,

in denen die Papillen nur zart und schlank erscheinen, die epitheliale Bekleidung dagegen üppig entwickelt ist. Dieses epitheliale, papilläre Cystom sieht dort, wo die Papillen reichlich entwickelt sind, einem krebsigen Tumor sehr ähnlich und wenn sich Metastasen bilden, so entwickeln sich neben papillären Wucherungen auch Gewebsinfiltrationen, welche durchaus den Bau von Carcinommetastasen haben.

Bei der zweiten Form, dem pericanalicularen Kystom, tritt eine stärkere Wucherung des pericanalicularen Bindegewebes auf. Dasselbe dringt durch ungleichmässiges Wachstum in Form grösserer, plumper, papillärer und polypöser Erhebungen in das Lumen der Drüsengänge ein und bildet dort mächtige von einer verhältnissmässig dünnen Epithellage bedeckte Gewebswucherungen. Je nach der Ausbreitung dieser Wucherungen entstehen verschiedene Arten von Geschwülsten, die sich nicht gut scharf von einander abgrenzen lassen. So kann man intracanaliculäre Fibrome und Sarcome und papilläre Kystome der Mamma schwer von einander trennen, indem es Geschwulstformen giebt, die eben sowohl den ersteren als den letzteren zugezählt werden können.

Anknüpfend an diese Erörterungen möchte ich den schon vorher kurz erwähnten Fall näher ins Auge fassen. Die Geschwulst hat im Ganzen eine rundliche Gestalt und sitzt dicht unterhalb der Brustwarze, sich von hier aus mit ihrer grössten Masse lateralwärts erstreckend. Bei einer fast gleichmässigen Dicke misst die Neubildung in der Länge 12, in der Breite 13 cm und ist $4^1/_2$ cm dick. Auf Durchschnitte durch die Geschwulst tritt zunächst

als auffälligste Erscheinung hervor, dass eine Reihe verschieden grosser Hohlräume im Querschnitt erscheint, die sämtlich mit einer käsigen, gelblichen Masse erfüllt sind. Teils sind diese Hohlräume ganz glatt begrenzt, teils — besonders wenn sie grösser sind — erscheinen die Wandungen von massenhaften, papillären Wucherungen eingenommen; manchesmal sind ganze Cysten von solchen papillären Excreszenzen ausgefüllt. Dabei ist die Umgebung dieser Cysten nicht wie bei den glattwandigen durch deutlich abgrenzende Bindegewebslagen gebildet, sondern es ist das umgebende Bindegewebe in Folge Einlagerung zahlreicher Geschwulstherdchen auseinander gedrängt und zu feinem Reticulum von porösem Aussehen entfaltet. Es finden sich auch grössere cystische Räume, deren Inhalt einen weitgehenden Zerfall darbietet, und die ganz ohne scharfe Grenzen in ziemlich breite Zonen von der erwähnten feinen porösen Beschaffenheit in ihre Umgebung übergehen. Neben diesen cystischen Bildungen sind in das ziemlich reichliche bindegewebige Stützgerüst der ganzen Neubildung dicht gedrängte solide Einlagerungen verstreut, die in ihrer durchaus scharfen Abgrenzung gegen einander und in ihrer ziemlich gleichen Grösse durchaus an das Bild eines Adenoms erinnern. Die Muskulatur des Brustkorbes erscheint von diesen Bildungen durchwuchert, so dass an einzelnen Stellen keine deutliche Trennung zu statuiren ist zwischen der Neubildung und ihrer Unterlage. Schliesslich sei bemerkt, dass in der Geschwulst verstreut da und dort Inseln von Fettgewebe angetroffen werden.

Die histologische Structur der also beschaffenen Geschwulst ist von der allergrössten Mannigfaltigkeit: Je nach der Stelle, von welcher die Stücken der Geschwulst entnommen waren, boten sich total verschiedene Bilder dar. In einer Reihe von Präparaten trat das Bild der Hypertrophia vera bezw. der Hypertrophia lactans hervor. Es fanden sich an diesen Stellen richtige Drüsenläppchen, die eine Reihe von Quer- und Schrägschnitten von Alveolen darstellten und in welchen da und dort auch die Quer- und Längsschnitte der dazu gehörigen Tubuli zu erkennen waren. Umgeben waren die einzelnen Läppchen von verschieden dicken Lagen eines kernarmen Bindegewebes. Aber schon darin trat eine Verschiedenheit gegenüber dem Befund bei der Mamma lactans hervor, dass die Läppchenstructur eine bedeutend unregelmässigere in unserem Falle ist: Nicht annähernd gleich grosse Drüsenläppchen werden durch ein ziemlich regelmässig angeordnetes Stützgerüst auseinander gehalten, sondern die einzelnen Läppchen zeigen die verschiedenste Grösse und Form und sind in viel grösserer Unordnung in das Bindegewebe eingelagert, als es bei der Mamma lactans der Fall ist. Dazu kommt noch, dass nicht alle Drüsenbezirke wie bei der Mamma lactans ihre bindegewebige Hülle haben, sondern dass grössere und kleinere Drüsencomplexe mehr unregelmässig in das Bindegewebe vorgeschoben sind und sich der ganze Anblick mehr ausnimmt, wie ein aktives Eindringen der Drüsensubstanz in das Bindegewebe, als wie eine regelmässige Umscheidung eines an Ort und Stelle durch Wachstum vergrösserten Drüsen-

complexes von Seiten des umgebenden Bindegewebes. Wir haben also, um es kurz zu sagen, sowohl Stellen vor uns, an denen sich ausgebildete acinöse Drüsenläppchen vorfinden, als offenbar jüngere Bezirke, in welchen die drüsige Neubildung in das Bindegewebe vorschreitet. Die Art und Weise, wie sich das Drüsengewebe in der Bindesubstanz neubildet, geschieht ganz nach physiologischem Vorbilde, es erscheinen von lockerem Bindegewebe umgebene Tubuli, die in Folge ihrer dichten aus indifferenten Zellen zusammengesetzten Epithelbelegen fast wie solide Sprossen imponiren. Diese Tubuli treiben Fortsätze, die oft fingerförmig ausstrahlen, und an denen sich sekundär Endbläschen ansetzen. So entstehen neue Herde acinöser Drüsen und es ist zu bemerken, dass dabei überall das Bindegewebe den epithelialen Wucherungen in der Weise, wenn ich so sagen darf, entgegenkommt, dass es eine feine kernhaltige Membrana propia für jeden Alveolus ausbildet. Neben diesen Erscheinungen tritt nun das Phänomen der Erweiterung der neugebildeten Drüsenräume an verschiedenen Stellen hervor und zwar betrifft die Erweiterung nicht nur die Alveoli, sondern auch die Tubuli, an welche sich die Endbläschen ansetzen, sodann auch die grösseren tubulösen Hauptgänge und schliesslich die in den breiten Bindegewebslagen verlaufenden grösseren Ausführungsgänge. Präparate, die auderen Stellen entnommen sind, zeigen bereits einen weiteren Fortschritt in der Entwicklung der Drüsenneubildung, indem hier benachbarte Gruppen von acinösen Bildungen zu umfangreichen Knoten zusammenfliessen,

wobei auch wieder eine mässige Dilatation sämmtlicher Drüsenräume zu bemerken ist. Solche Knoten haben aber nicht mehr die Structur der Drüsenläppchen einer lactirenden Mamma: Sie setzen sich aus lauter dicht gedrängten im Durchschnitt meist rundlichen Drüsenräumen zusammen, zwischen denen nur ein spärliches Stützgerüst vorhanden ist. Durch die ziemlich gleichmässige in gewissen Schranken sich haltende Erweiterung der Drüsenräume und in Folge der Anwesenheit von bei schwacher Vergrösserung scheinbar homogener Massen im Drüsenlumen haben diese Bezirke eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Bilde bei der Struma colloides. Die Ähnlichkeit mit Struma colloides wird noch dadurch vergrössert, dass sich, ähnlich wie bei dieser, in den Epithelzellen helle Kugeln finden, die in das Lumen des Drüsenraumes an der freien Oberfläche des Epithelbelages entleert werden. Wir kommen so in einen allmählich unmerklichen Übergang von den Bildern, wie sie die Mamma lactans darbietet, zu denen des richtigen Adenoms. Eine weitere Ausbildung der adenomatösen Knoten ist nun die, dass sich die Drüsenräume noch mehr erweitern und mehr und mehr das feine bindegewebige System zwischen den erweiterten Drüsen zu schwinden beginnt, so dass grössere, unregelmässig gestaltete Hohlräume entstehen. Noch andere Präparate geben ein ganz anderes Bild. Hier treten grössere Cysten auf, die mit abgestossenen, zerfallenen Massen gefüllt sind, Cysten von der allerverschiedensten Grösse, die sich vor Allem dadurch auszeichnen, dass eine Unmasse feiner Papillen an ihrer Innenfläche hervorschiesst.

Man kann auch hier wieder eine continuierliche Reihe von Übergängen antreffen, an deren Anfang noch richtig adenomatöse Bezirke stehen, deren Stroma in entzündlicher Wucherung befindlich ist, und in welchen die erweiterten Drüsenräume nicht nur einen mehrschichtigen Belag von polymorphen Epithelzellen aufweisen, sondern da und dort bereits feine papilläre Vorsprünge erkennen lassen, die nicht etwa durch eine Sprossung des Bindegewebes, sondern lediglich durch eine Faltenbildung und papilläre Auftürmung des Epithels allein dargestellt werden. Pseudopapillen, die mit einem bindegewebigen Grundstock versehen sind, entstehen durch Persistenz epithelbekleideter Scheidewände zwischen confluirenden, benachbarten Drüsenräumen. Hier haben wir also eine viel üppigere Epithelwucherung: Vielschichtige Epithelbelege, aus polymorphen vollsaftigen Zellen mit intensiv gefärbten Kernen bestehend, und förmliche Epithelfaltungen in den confluirenden cystisch erweiterten Drüsenräumen. Ein weiterer Schritt ist nun der zur Entwicklung echter dentritisch verzweigter, mächtiger, papillärer Exreszenzen an der Wand grösserer Cysten, so dass hier das Bild des papillären Kystoms in die Erscheinung tritt. Gehen wir nun noch einen Schritt weiter, so hört die Neubildung auf, den adenomatösen Charakter beizubehalten und es tritt die Struktur des Adenocarcinoms hervor, indem es hier dem Epithel nicht mehr um die Bildung von richtigen Drüsenräumen zu thun ist, sondern um eine möglichst ausgiebige Bekleidung aller zu Gebote stehenden Spalträume des Bindegewebes mit mehrschichtigen Belägen po-

lymorpher Epithelzellen. So entsteht ein regelloses Gewirr oder Labyrinth epithelialer Gänge, die überall noch ein Lumen zeigen und es ist gar nicht selten zu beobachten, dass Gänge dieses Labyrinths in noch erkennbare Drüsenräume mit den vorhin beschriebenen Epithelfaltungen einmünden. Solche Knoten vom Bau des Adenocarcinoms finden sich bis zu ganz beträchtlichem Umfang, sie sind dann meist central erweicht und die Reste der Zerfallsmasse sind wiederum geeignet, die Anwesenheit echter Papillen vorzutäuschen. Eine letzte Reihe von Präparaten schliesslich zeigt, wie nun auch mehr und mehr das Bild des Adenocarcinoms sich verwischt, indem die Erhaltung von Luminibus Seitens der Epithelialwucherungen nicht mehr respectirt wird und sich nun solide Nester von polymorphen Krebszellen innerhalb der Spalten des Bindegewebes nachweisen lassen. Wir haben also eine Geschwulst der Brustdrüse vor uns, welche alle Übergänge zeigt, von Proliferationszuständen, wie wir sie unter physiologischen Verhältnissen bei der lactirenden Mamma beobachten, zu einfacher cystischer Erweiterung von neugebildeten Drüsen, ferner zur richtigen adenomatösen Neubildung mit cystischer Entartung und papillösen Wucherungen und schliesslich zu einer regellos ins Bindegewebe vordringenden epithelialen Proliferation vom Bau des Adenocarcinoms, endlich zu richtigen soliden krebsigen Wucherungen.

Es ist natürlich fraglich, ob das Neoplasma in seiner Entwicklung successive alle die Stadien durchlaufen hat, die wir bei unserer Darstellung der Reihe nach schilderten. Es könnte sich auch ebenso gut

um zwei mehr selbstständige Prozesse handeln, gleichsam um zwei von einander unabhängige, neoplastische Wucherungen, von denen die eine den Character des reinen Adenoms bewahrt und in ihrem Wachstum das physiologische Vorbild mit geringen Abweichungen festhält, während die andere den Character einer echt carcinomatösen, wenn auch den Drüsentypus nicht ganz verlierenden, darböte. Es muss zugegeben werden, dass manches für eine solche Auffassung spricht. Auf der anderen Seite aber geben die Präparate keinen Anhaltspunkt zur strikten Widerlegung der anderen Auffassung, dass die carcinöse Neubildung aus der adenomatösen sich herausentwickelt haben möchte etwa in der Weise, dass nach Durchbruch der Membrana propria und Einbruch des Epithels in die Spalten des Bindegewebes die Hemmung für ein schrankenloses Wachstum der Epithelzellen weggefallen wäre. Ein solcher Einbruch in die Lymphspalten wäre ja theoretisch aus gewissen besonderen Verhältnissen bei dem Wachstum eines reinem Adenoms leicht auszudenken. Wenn wir aber bei unserem Fall uns einerseits die adenomatöse Wucherung vor Augen halten und hier der Bildung von lauter Drüsenräumen mit einschichtigem Epithel, deutlicher Membrana propria überall streng nach dem Schema der physiologischen Proliferation erfolgend, begegnen, auf der anderen Seite aber die krebsige Wucherung durch das Auftreten mehrschichtiger Zellreihen von unregelmässiger Ausgestaltung der einzelnen Elemente durch Faltenbildung des Epithels — Ausdruck der ungezügelten Tendenz flächenhaften Wachstums — schliesslich durch Bildung solider Zellnester charakteri-

sirt sehen, so ist in der That die Auffassung sachgemässer, dass wir zwei verschiedene, mehr selbständige Wachstumsprocesse für unseren Tumor annehmen, die in ihrer vielfachen gegenseitigen Vermischung ein Bild von so ausserordentlicher Complicirtheit geben, wie wir es eben darzustellen versucht haben. Wir möchten also glauben, dass in unserer Geschwulst ein Adenom und ein Carcinom sich gegenseitig durchwachsen.

Zum Schlusse erübrigt mir noch die angenehme Pflicht, Herrn Privatdozent Dr. *Borst* für Überlassung und gütige Beihülfe bei der Arbeit, sowie Herrn Geheimrat Dr. *v. Rindfleisch* für die gütige Übernahme des Referats meinen ergebensten Dank an dieser Stelle auszusprechen.

LITTERATUR.

1. *Billroth,* Die Krankheiten der Brustdrüse.
2. *Rindfleisch,* Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre.
3. *Ziegler,* Pathologische Anatomie.
4. *Tillmanns,* Lehrbuch der Chirurgie.
5. *Virchow,* Onkologie.
6. *Winiwarter,* Billroths allgemeine chirurg. Path. und Therap.
7. Deutsche Chirurgie von Bergmann und Bruns.
8. *Steudner,* Virchow Archiv XLII.
9. *Gebhard,* Zeitschrift der Geburtsh. und Gyn.
10. *Ruge,* Zeitschrift der Geburtsh. und Gyn.
11. *Graf,* Dissertation, Würzburg.
12. *Schimmelbusch,* Archiv für klin. Chirurgie.